

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

097936166

PCT/JP 00/01443

日 本 国 特 許 庁

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

06.04.00

JP00/1443

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日

Date of Application:

1999年 3月11日

出 願 番 号

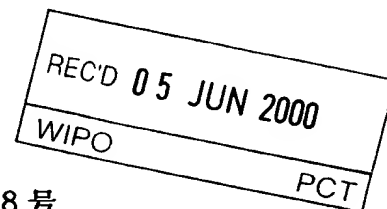
Application Number:

平成11年特許願第064758号

出 願 人

Applicant (s):

関西ティー・エル・オー株式会社
高周波熱錬株式会社
株式会社シミズテック



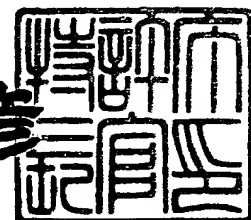
EKU

PRIORITY
DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 5月19日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

近藤 隆彦



出証番号 出証特2000-3036927

【書類名】 特許願

【整理番号】 9809281

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61K 51/00

【発明者】

 【住所又は居所】 京都府長岡京市梅が丘 2 丁目 5 0 番地

 【氏名】 小久保 正

【発明者】

 【住所又は居所】 兵庫県尼崎市南武庫之荘 4 丁目 1 4 番 2 2 号

 【氏名】 川下 将一

【発明者】

 【住所又は居所】 京都府京都市左京区岩倉南四ノ坪町 3 3

 【氏名】 平岡 真寛

【発明者】

 【住所又は居所】 京都府京都市左京区北白川東小倉町 2 3 - 3

 【氏名】 永田 靖

【発明者】

 【住所又は居所】 神奈川県平塚市田村 5 8 9 3 高周波熱錬株式会社内

 【氏名】 井上 好明

【発明者】

 【住所又は居所】 神奈川県平塚市田村 5 8 9 3 高周波熱錬株式会社内

 【氏名】 山崎 隆雄

【発明者】

 【住所又は居所】 兵庫県神戸市灘区高羽町 1 丁目 2 番 8 号

 【氏名】 清水 泰博

【発明者】

 【住所又は居所】 兵庫県神戸市灘区稗原町 4 丁目 2 番 1 7 号

 【氏名】 澤田 良樹

【特許出願人】

【住所又は居所】 京都府京都市下京区中堂寺栗田町 1 番地

【氏名又は名称】 関西ティール・エル・オー株式会社

【特許出願人】

【識別番号】 390029089

【氏名又は名称】 高周波熱錬株式会社

【特許出願人】

【住所又は居所】 兵庫県神戸市西区室谷 2 丁目 2 番 6 号

【氏名又は名称】 株式会社シミズテック

【代理人】

【識別番号】 100098969

【弁理士】

【氏名又は名称】 矢野 正行

【電話番号】 075-602-8500

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 056650

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 化学的耐久性に優れた放射性微小球及びその製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

放射性のイットリウムを 47 重量%以上含む酸化物結晶 99 重量%以上、残部不可避不純物からなることを特徴とする放射性微小球。

【請求項 2】

前記酸化物結晶が Y_2O_3 である請求項 1 に記載の放射性微小球。

【請求項 3】

前記酸化物結晶が YPO_4 又は Y_2O_3 と YPO_4 との混合物である請求項 1 に記載の放射性微小球。

【請求項 4】

更に、シリカ SiO_2 、チタニア TiO_2 、アルミナ Al_2O_3 、酸化鉄 Fe_2O_3 、窒化ケイ素 Si_3N_4 、 SiN 、 Si_2N_3 、窒化アルミニウム AlN 、窒化チタン TiN 、窒化鉄 Fe_2N 、 Fe_4N 、炭化ケイ素 SiC 及び炭化チタン TiC のうちから選ばれる 1 種以上からなる皮膜で覆われている請求項 1～3 のいずれかに記載の放射性微小球。

【請求項 5】

前記皮膜の厚さが $0.01 \sim 5 \mu m$ である請求項 4 に記載の放射性微小球。

【請求項 6】

原料を溶融させることにより、非放射性のイットリウムを 47 重量%以上含む酸化物結晶 99 重量%以上、残部不可避不純物からなる微小球を生成した後、酸化雰囲気中で加熱し、熱中性子線を照射することによって放射化することを特徴とする放射性微小球の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

この発明は、化学的耐久性に優れた放射性微小球に属し、特に癌患者の体内に送り込まれて放射線を患部に直接照射して治療する場合に好適に利用されうる。

【0002】

【従来の技術】

癌の治療法として放射線を患部に照射する方法は、臓器を切除する外科的療法に比べて臓器の機能回復を期待できるという利点を有する。その中でも特に、放射性の微小球をカテーテルにより血管を通して患部に送り込み、腫瘍を直接放射線照射する治療法は、放射線を対外から照射する療法に比べて体表近くの正常な組織を傷めることなく十分な量の放射線を患部に照射できるので、利用が期待されている。

【0003】

放射性の微小球に関しては、サイズが大きすぎると患部の手前で微小球が留まってしまうし、小さすぎると毛細血管を突き抜けてしまって患部に止まらない。体内で容易に溶けると、放射性元素が体内の他の部分に移動し、正常細胞を傷める。半減期が長すぎると治療後も放射線を出し正常組織まで傷めてしまうし、短すぎると治療前に放射能が急速に減衰して効果が無くなる。これらの事情から、直径 $1 \sim 100 \mu\text{m}$ 、好ましくは直径 $20 \sim 30 \mu\text{m}$ で、化学的耐久性に優れ、半減期が適切であることが必要である。

【0004】

従来の放射性微小球に用いられる材料としては、イットリアーアルミナーシリカ系のガラスあるいはリンを少量含むガラスであって、ガラス中の非放射性元素 Y 又は P に熱中性子線を照射して β 線放射体 Y 又は P に変化させたものが知られている（特公平 6-62439 号公報）。このガラスのうち同公報において YAS-4 と表示されている $\text{Y}_2\text{O}_3 40$ 、 $\text{Al}_2\text{O}_3 20$ 、 $\text{SiO}_2 20$ 重量%（= $\text{Y}_2\text{O}_3 19$ 、 $\text{Al}_2\text{O}_3 17$ 、 $\text{SiO}_2 64 \text{ mol}\%$ ）組成のものは最も化学的耐久性に優れ、しかも通常の熔融法で適切なサイズのものを作ることができる。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

β 線放射体 Y は、その半減期が 64.1 時間と短いので、例えば原子炉において中性子線を照射しても、病院への輸送期間中に放射能が著しく減衰する。従って、上記特公平 6-62439 号公報に記載のガラス製微小球を用いる場合、ガ

ラス中のイットリア含有量をできるだけ多くすることが要請される。

【0006】

しかし、上記公報に記載の微小球は、ガラスを作った後に球形に成形されることから、イットリウム含有量は自ずとガラス化可能な範囲に限定されてしまう。また、腫瘍部では乳酸が多量に分泌されるため、放射性微小球周辺の体液のpHはかなり低くなると予想される。そして、上記公報記載のガラスといえどもイットリア含有量が高くなるに連れて化学的耐久性が劣化する傾向にある。

【0007】

一方、リンPもYと同じく熱中性子線照射により非放射性元素からβ線放射体に変化する。しかも半減期はやや長い14.3日である。

しかし、リンを多量に含みしかも化学的耐久性に優れたガラスは、未だ開発されておらず、現存のものでは体内でリンが早く溶け出してしまう。

それ故、本発明の目的は、化学的耐久性に優れ、体内で長期的に放射能を放射する直径1～75μmの微小球を提供することにある。

【0008】

【課題を解決するための手段】

その目的を達成する放射性微小球は、

放射性のイットリウムを47重量%以上含む酸化物結晶99重量%以上、残部不可避不純物からなることを特徴とする。

【0009】

上記従来のイットリア・アルミナ・シリカ系ガラス（組成： Y_2O_3 40、 Al_2O_3 20、 SiO_2 40重量%）の場合、ガラス中のイットリウム含有量は31.5（ $=40 \times 88.91 \times 2 / 225.82$ ）重量%である。これに対して、本発明の放射性微小球は、上記の組成を有するので、イットリウム含有率としては少なくとも47% \times 0.99=46.5重量%以上となり、上記従来のガラスのイットリウム含有率の1.47倍以上となる。従って、半減期に達しても従来のガラスの1.47倍の放射性イットリウムが残っていることとなる。

【0010】

前記酸化物結晶が Y_2O_3 であるときは、イットリア中のイットリウム重量分率

が $88.91 \times 2 / 225.82$ であるから、イットリウム含有率が78重量%以上になり、上記従来のガラスのイットリウム含有率の2.47倍である。従って、上記ガラスに比べ2.47倍の線量の放射線を患部に照射できる。

【0011】

前記酸化物結晶は、 YPO_4 又は Y_2O_3 と YPO_4 との混合物であってもよい。 YPO_4 であるときは微小球全体のイットリウム含有率の下限は48重量%まで低下するが、依然としてY含有率は上記従来のガラスよりも高いし、代わって半減期のやや長いリンが含まれているので、放射能が増すからである。

【0012】

更に本発明の放射性微小球は、シリカ SiO_2 、チタニア TiO_2 、アルミナ Al_2O_3 、酸化鉄 Fe_2O_3 、窒化ケイ素 Si_2N_3 、 SiN 、 Si_3N_4 、窒化アルミニウム AlN 、窒化チタン TiN 、窒化鉄 Fe_2N 、 Fe_4N 、炭化ケイ素 SiC 及び炭化チタン TiC のうちから選ばれる1種以上からなる皮膜で覆われていても良い。これらの皮膜は、中性子線照射によっても有害な α 線や γ 線の放射体とならず、しかも耐酸性に優れているので、酸性の強い腫瘍部の体液に放射性元素が溶けることなく長期的に腫瘍部に放射線を照射することができる。この皮膜の厚さは、好ましくは $0.01 \sim 5 \mu m$ である。 $0.01 \mu m$ 未満では酸の浸食防止に有効でないし、 $5 \mu m$ を超えると微小球全体中に占めるイットリウムの量が少なくなりすぎるからである。皮膜材質の中で最も好ましいのはシリカである。

【0013】

本発明の微小球を製造する適切な方法は、次の通りである。

まず、Y、又はY及びPを含む酸化物粉末等を原料とし、これを熱プラズマ中に通過させて溶融させて非放射性Y（又はY及びP）を含む微小球を得る。溶融手段としては、例えば熱プラズマ中又はレーザービーム中に原料を通過させる方法が挙げられる。熱プラズマは高温のためイットリアであっても球状化率が高いし、酸素や水蒸気のような反応性ガスをを用いないで発生可能な熱源なので、リン酸イットリウムの場合でもリン成分が分解しないからである。ただし、これらの熱プラズマ法やレーザービーム法に限定されない。その後、Y（又はY及びP）に有効量の中性子を照射することにより放射化する。表面に皮膜を形成すること

なく化学的耐久性をより向上させるためには、中性子線を照射する前に微小球を酸化雰囲気中で加熱すると良い。

【0 0 1 4】

表面に上記酸化物の皮膜を形成する場合は、微小球と上記皮膜の原料となる酸化物粉末とをプラズマ重合装置に入れてプラズマ重合により微小球表面に皮膜を形成する。その後、Y（又はY及びP）に有効量の中性子を照射する。上記皮膜を構成するSi, Ti, Al, Fe, O, N及びCは、この中性子線照射に際して有害な放射線（ α 線及び γ 線）を出さないのので、この点でも皮膜材質として好ましい。尚、皮膜形成手段としてプラズマ重合を挙げたが、他の化学蒸着法でもよい。その他、スパッタリング法、真空蒸着法、液相成長法、化成蒸着法、分子線エピタキシー法、イオンビーム蒸着法、ゾルーゲル法も挙げられる。

【0 0 1 5】

【実施例】

－実施例 1－

イットリア 99.9 重量%の微粉末を次の条件の高周波熱プラズマにより溶融させ、球状化させた。

粉末供給のためのキャリアガス：Ar 5 L/min

プラズマガス組成：Ar 90 L/min + O₂ 5 L/min

高周波発振器：プレート入力 40 kW、周波数 4 MHz

球状粒子群を比抵抗 18 M Ω ・cm の超純水中に分散させ、ナイロン製の篩にかけて分級し、直径 20～30 μ m の Y₂O₃ 99 重量%以上からなる微小球を得た。得られた微小球について、以下の化学的耐久性試験を行った。

【0 0 1 6】

微小球 0.2 g を蒸留水 20 ml とともにポリプロピレン容器に入れて、液温をオイルバスで 95℃ に保った状態で、ストローク長 3 cm、120 ストローク/分で 7 日間振とうした。その後、溶液を濾紙でろ過し、濾液中のイットリウム濃度を高周波誘導結合プラズマ発光分光法（ICP）により分析した。その結果、イットリウムの溶出量は 1 ppm 以下であった。

【0 0 1 7】

－比較例 1－

放射性微小球として実施例 1 の微小球に代えて Y_2O_3 40、 Al_2O_3 20、 SiO_2 20 重量%組成のガラスを用いたこと以外は実施例 1 と同一条件で化学的耐久性試験を行った。その結果、イットリウムの溶出量は 6 ppm であった。

実施例 1 の結果とこの比較例 1 との対比により、本願発明に属するイットリアからなる微小球は、ガラス製微小球よりも化学的耐久性に優れることが明らかとなった。

【0018】

－実施例 2－

実施例 1 のイットリア微小球の製造法と同様にして直径 20～30 μm の YPO_4 99 重量%以上からなる微小球を製造した。そして、この微小球を大気中 900℃ で 4 時間加熱した。

【0019】

加熱後の微小球について実施例 1 と同様に化学的耐久性試験を行った。その結果、イットリウムの溶出量は 1.2 ppm、リンの溶出量は 1.7 ppm であった。なお、大気中で加熱する前の微小球についても同様に化学的耐久性試験を行ったところ、イットリウムの溶出量は 0.73 ppm、リンの溶出量は 85 ppm であった。

よって、溶出しやすいリンを含む微小球であっても、本願発明のように酸化物結晶で構成し、熱処理することによって、化学的耐久性が飛躍的に向上することがわかった。

【0020】

－実施例 3－

実施例 1 と同一製造法で得られた直径 20～30 μm の Y_2O_3 99 重量%以上からなる微小球 0.6 g を 20×20×5 mm^3 のポリスチレン製容器に入れ、これを、図 1 に示すプラズマ重合装置 (Moldel BP-2、(株)サムコインターナショナル研究所製) 中に置き、微小球の表面に SiO_2 膜をコーティングすることを試みた。 SiO_2 原料としてテトラエトキシシラン (信越化学工業 (株) 製)、反応ガスとして酸素ガス、キャリアーガスとしてアルゴンガスをそれぞれ用いた。本例では、反応容器

内圧力0.6 Torr、出力 $1.0 \text{ W} \cdot \text{cm}^{-2}$ 、酸素ガス流量 $200 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ 、アルゴンガス流量 $20 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ 、電極温度 20°C とした。微小球の表面全体に均一に着膜するため、着膜時間は1回あたり15分間とし、1回の着膜が終わった後に、ポリスチレン製容器を振り混ぜ、再び着膜することとした。着膜作業は合計で4回行った。

【0021】

得られた SiO_2 膜付き微小球の形状を走査型電子顕微鏡（SEM、Model S-2500CX、日立製作所（株）製）により観察し、コーティング前の微小球状基体と比較したところ、図2に示すようにコーティング前の形状が保たれていることがわかった。この結果から、微小球の形状を変えことなく表面に皮膜を形成できることが分かった。

この皮膜付き微小球について、実施例1と同一条件で化学的耐久性試験を行い、分析した。その結果、溶出したイットリウムは 1 ppm 以下であった。

【0022】

－実施例4－

実施例3の皮膜付き微小球について、蒸留水に代えて $\text{pH } 4$ の緩衝溶液（ 0.05 M －フタル酸水素カリウム（ $\text{C}_6\text{H}_4(\text{COOK})(\text{COOH})$ ）溶液）を用いた以外は実施例3と同一条件で化学的耐久性試験を行い、分析した。その結果、溶出したイットリウムは 3 ppm であった。

【0023】

－参考例－

実施例1で用いた微小球に皮膜を形成することなく、実施例4と同様に化学的耐久性試験を行った。その結果、溶出したイットリウムは 120 ppm に達した。

【0024】

－比較例2－

比較例1で用いたガラス製微小球について、実施例4と同一条件で化学的耐久性試験を行い、分析した。その結果、溶出したイットリウムは $1.59 \times 10^3 \text{ ppm}$ であった。

実施例3及び実施例4と参考例及び比較例2との対比により、微小球の表面に

皮膜を形成することにより、耐酸性も飛躍的に向上することがわかった。

【0 0 2 5】

【発明の効果】

以上のように、本発明の放射性微小球によれば、放射性元素を高濃度に含みし
かも放射性元素が溶出し難いので、腫瘍近傍に埋め込まれ、そこから腫瘍に直接
放射線を照射して治療する材料として有益である。

【図面の簡単な説明】

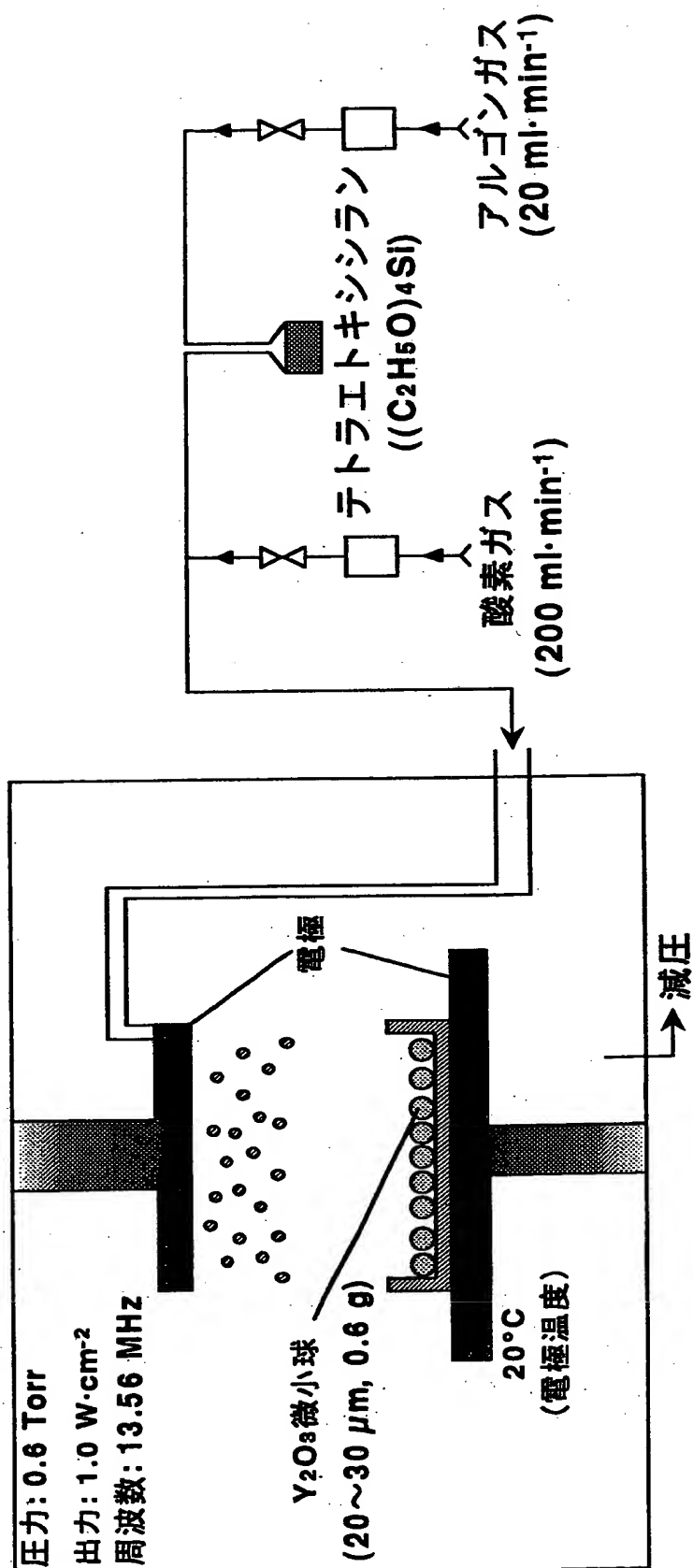
【図 1】 プラズマ重合によって基体に皮膜を形成する条件を説明する図で
ある。

【図 2】 皮膜形成前後の微小球の形状を観察した S E M 写真である。

特平 1 1 - 0 6 4 7 5 8

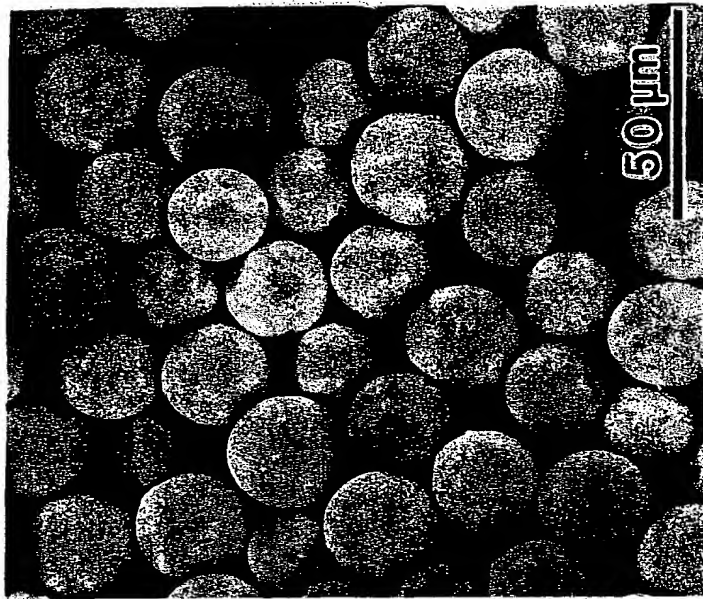
【書類名】 図面

【図 1】

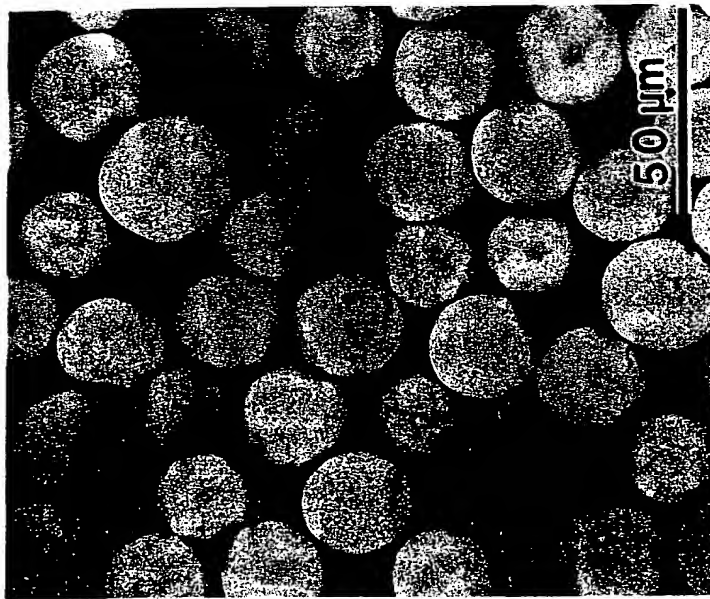


【図 2】

コーティング後



コーティング前



SiO₂でコーティングしたY₂O₃微小球の

走査型電子顕微鏡写真.

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 化学的耐久性に優れ、体内で長期的に放射能を放射する直径 1 ～ 1 0 0 μ m の微小球を提供する。

【解決手段】 Y_2O_3 や YPO_4 などの放射性のイットリウムを 4 7 重量%以上含む酸化物結晶 9 9 重量%以上、残部不可避不純物からなることを特徴とする。

【選択図】 なし

特平 11-064758

認定・付加情報

特許出願の番号	平成11年 特許願 第064758号
受付番号	59900221520
書類名	特許願
担当官	第六担当上席 0095
作成日	平成11年 3月18日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成11年 3月11日
-------	-------------

【書類名】 手続補正書

【あて先】 特許庁長官殿

【事件の表示】

【出願番号】 平成11年特許願第 64758号

【補正をする者】

【識別番号】 899000046

【氏名又は名称】 関西ティール・エル・オー株式会社

【補正をする者】

【識別番号】 390029089

【氏名又は名称】 高周波熱錬株式会社

【補正をする者】

【識別番号】 599034066

【氏名又は名称】 株式会社シミズテック

【代理人】

【識別番号】 100098969

【弁理士】

【氏名又は名称】 矢野 正行

【電話番号】 075-602-8500

【手続補正 1】

【補正対象書類名】 特許願

【補正対象項目名】 発明者

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【発明者】

【住所又は居所】 京都府長岡京市梅が丘2丁目50番地

【氏名】 小久保 正

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県尼崎市南武庫之荘4丁目14番22号

【氏名】 川下 将一

【発明者】

【住所又は居所】 京都府京都市左京区岩倉南四ノ坪町 3 3

【氏名】 平岡 真寛

【発明者】

【住所又は居所】 京都府京都市左京区北白川東小倉町 2 3 - 3

【氏名】 永田 靖

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県平塚市田村 5 8 9 3 高周波熱錬株式会社内

【氏名】 井上 好明

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県平塚市田村 5 8 9 3 高周波熱錬株式会社内

【氏名】 山▲ざき▼ 隆雄

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県神戸市灘区高羽町 1 丁目 2 番 8 号

【氏名】 清水 泰博

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県神戸市灘区稗原町 4 丁目 2 番 1 7 号

【氏名】 澤田 良樹

【その他】 第 6 番目の発明者の姓が正しくは「山▲ざき▼（シフト J I S - E D 9 5）」であるところ、出願時に同じ称呼の常用漢字からなる「山崎」と誤記してしまいましたので、訂正するものです。

【プルーフの要否】 要

認定・付加情報

特許出願の番号	平成11年 特許願 第064758号
受付番号	50000264977
書類名	手続補正書
担当官	兼崎 貞雄 6996
作成日	平成12年 3月13日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成12年 3月 7日
【補正をする者】	
【識別番号】	899000046
【住所又は居所】	京都府京都市下京区中堂寺栗田町1番地
【氏名又は名称】	関西ティール・エル・オー株式会社
【補正をする者】	
【識別番号】	390029089
【住所又は居所】	東京都品川区北品川5丁目5番27号
【氏名又は名称】	高周波熱錬株式会社
【補正をする者】	
【識別番号】	599034066
【住所又は居所】	兵庫県神戸市西区室谷2丁目2番6号
【氏名又は名称】	株式会社シミズテック
【代理人】	申請人
【識別番号】	100098969
【住所又は居所】	京都府京都市伏見区竹田鳥羽殿町9番地 メモワールビル 矢野特許事務所
【氏名又は名称】	矢野 正行

特平 1 1 - 0 6 4 7 5 8

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [3 9 0 0 2 9 0 8 9]

1. 変更年月日 1 9 9 8 年 6 月 1 0 日

[変更理由] 住所変更

住 所 東京都品川区北品川 5 丁目 5 番 2 7 号

氏 名 高周波熱錬株式会社

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [399014107]

1. 変更年月日 1999年 2月26日
[変更理由] 新規登録
住 所 京都府京都市下京区中堂寺栗田町1番地
氏 名 関西ティー・エル・オー株式会社
2. 変更年月日 1999年12月 1日
[変更理由] 識別番号の統合による抹消
[統合先識別番号] 899000046
住 所 京都府京都市下京区中堂寺栗田町1番地
氏 名 関西ティー・エル・オー株式会社

特平 11-064758

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [899000046]

1. 変更年月日 1999年12月 1日

 [変更理由] 識別番号の二重登録による統合

 [統合元識別番号] 399014107

 住 所 京都府京都市下京区中堂寺栗田町1番地

 氏 名 関西ティール・エル・オー株式会社

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [5 9 9 0 3 4 0 6 6]

1. 変更年月日	1 9 9 9 年 3 月 1 1 日
[変更理由]	新規登録
住 所	兵庫県神戸市西区室谷 2 丁目 2 番 6 号
氏 名	株式会社シミズテック

THIS PAGE BLANK (USPTO)